



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

62120388

HALOGENATED DERIVATIVE OF SUBSTANCE SF-2370 AND PRODUCTION THEREOF

Patent Number: JP62120388

Publication date: 1987-06-01

Inventor(s): KOYAMA MASAO; others: 05

Applicant(s): MEIJI SEIKA KAISHA LTD

Application Number: JP19850257652 19851119

Priority Number(s):

IPC Classification: C07D498/22 ; A61K31/55

EC Classification:

Abstract

NEW MATERIAL: A compound expressed by formula I (X is Cl, Br or I; Y is H, Cl or Br).

USE: An antimicrobial agent, antifungal agent, hypotensive agent and diuretic agent.

PREPARATION: An antibiotic substance SF-2370 expressed by formula II is reacted with a halogenating agent, preferably N-halogenosuccinimide, preferably in an inert solvent, e.g. THF, etc., at 20-25 deg.C to carry out halogenation reaction. The reaction proceeds under condition of ordinary temperature, e.g. at 20-25 deg.C, but the temperature may be increased to 60-80 deg.C for accelerating the reaction.

BEST AVAILABLE COPY

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-120388

⑤ Int. Cl.⁴C 07 D 498/22
A 61 K 31/55

識別記号

ABU
ACX

庁内整理番号

6664-4C

⑬ 公開 昭和62年(1987)6月1日

/(C 07 D 498/22
209:00
273:00)

審査請求 未請求 発明の数 2 (全7頁)

⑭ 発明の名称 SF-2370物質ハロゲン化誘導体とその製造法

⑯ 特 願 昭60-257652

⑰ 出 願 昭60(1985)11月19日

| | | | |
|---------|-----------|-----|--------------------|
| ⑱ 発 明 者 | 小 山 | 正 夫 | 横浜市港北区箕輪町509-3 |
| ⑱ 発 明 者 | 蜂 須 | 貢 | 横浜市港北区新吉田町3396-25 |
| ⑱ 発 明 者 | 岩 田 | 道 顕 | 横浜市緑区東本郷町885-125 |
| ⑱ 発 明 者 | 小 嶋 | 道 男 | 東京都渋谷区本町1-30-8 |
| ⑱ 発 明 者 | 甲 斐 | 文 夫 | 藤沢市湘南台6-22-4 |
| ⑱ 発 明 者 | 瀬 崎 | 正 次 | 東京都世田谷区三軒茶屋1-12-16 |
| ⑲ 出 願 人 | 明治製菓株式会社 | | 東京都中央区京橋2丁目4番16号 |
| ⑳ 代 理 人 | 弁理士 八木田 茂 | | 外2名 |

BEST AVAILABLE COPY

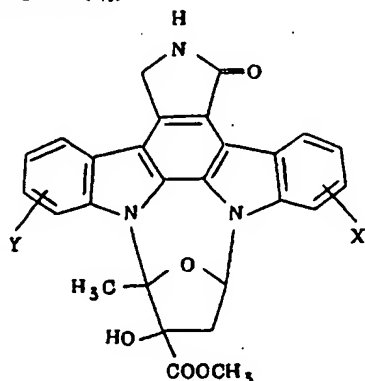
明 細 書

1. 発明の名称

SF-2370物質ハロゲン化誘導体とその
製造法

2. 特許請求の範囲

1. 下記の式(I)



(I)

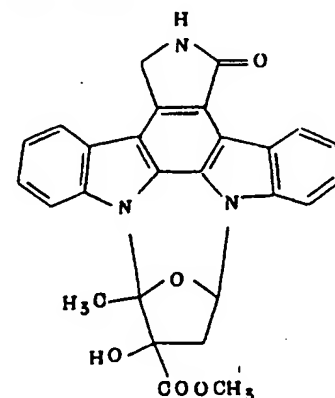
[式中、Xは塩素、臭素又はヨウ素原子を表わし、
Yは水素、塩素又は臭素原子を表わす]で示され
るSF-2370物質ハロゲン化誘導体である化
合物。

2. 式(I)においてXが塩素原子、Yが水素原子

である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

3. 式(I)においてXおよびYが塩素原子である
特許請求の範囲第1項記載の化合物。4. 式(I)においてXが臭素原子、Yが水素原子
である特許請求の範囲第1項記載の化合物。5. 式(I)においてXおよびYが臭素原子である
特許請求の範囲第1項記載の化合物。6. 式(I)においてXがヨウ素原子、Yが水素原
子である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

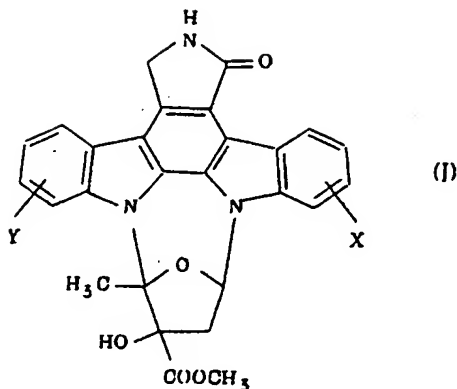
7. 下記の式(II)



(II)

で示される抗生物質SF-2370物質をハロゲン

化することを特徴とする。下記の式(I)



〔式中、Xは塩素、臭素又はヨウ素原子を表わし、Yは水素、塩素又は臭素原子を表わす〕で示されるSF-2370物質ハロゲン化誘導体である化合物の製造法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

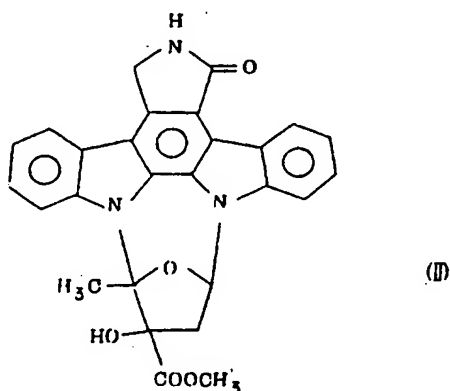
本発明は抗菌、抗カビ作用及び降血圧作用、利尿作用を有する新規なSF-2370物質のハロゲン化誘導体に関し、またこの新規な誘導体の製造

法に関する。

(従来の技術と解決すべき問題点)

抗生物質、SF-2370物質はアクチノマジラ(Actinomadura)菌に属する一放線菌、SF-2370株(微工研南寄第7760号)の培養液中から分離された新規抗生物質であり、抗菌、抗カビ作用を示す(本出願人の出願に係る特願昭59-210524号明細書参照)。SF-2370物質は例えば農業用の殺菌剤としてイネ、白葉枯病に対する強い防除作用を有する(特願昭60-93755号)が、その他の分野、例えば化学療法剤として用いるには、SF-2370物質はその抗菌作用が不充分である。従つてSF-2370物質を、より有効に利用するためには、製剤技術、化学変換等による活性増強が望まれる。

本発明者らはSF-2370物質の化学構造を検討した結果、次式(II)



に示す化学構造を有することを明らかにした(J. Antibiotics誌38巻、1437~1439頁(1985年))。次いで式(II)の化学構造式から、SF-2370物質の化学反応性を推察して、抗菌活性増強の目的で種々の研究を行つたところ、SF-2370物質の芳香環水素がハロゲン原子に置換できることを見出し、下記の式(I)

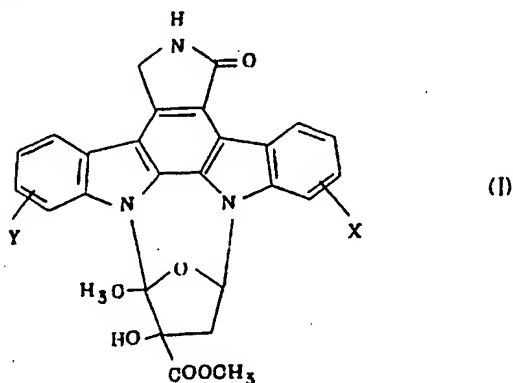
〔式中、Xは塩素、臭素又はヨウ素原子を表わし、Yは水素、塩素又は臭素原子を表わす〕で示されるSF-2370物質ハロゲン化誘導体を新たに合成することに成功した。この式(I)の新規なSF-2370物質ハロゲン化誘導体について、抗菌、抗カビ活性及びその他の生理活性を調べたところ、抗菌、抗カビ作用が増強されるだけでなく、種々の生理活性、例えば血圧降下作用、利尿作用、等も示すことが今回発見された。すなわち、新規な活性物質であるSF-2370誘導体を見出した

BEST AVAILABLE COPY

ばかりでなくハロゲン誘導体に変換することで、
SF-2370 物質の利用を医薬品分野へ拡大して、
本発明を完成するに至つた。

(問題点を解決するための手段)

従つて、第1の本発明の要旨とするところは、
下記の式(I)



[式中、Xは塩素、臭素又はヨウ素原子を表わし、
Yは水素、塩素又は臭素原子を表わす]で示され
るSF-2370 物質ハロゲン化誘導体である化合
物にある。

式(I)のハロゲン化誘導体において、Xが塩素、

は、テトラヒドロフラン、ジオキサン、低級アル
カノールの如きアルコール類、及びハロゲン化ア
ルカン類もあげられる。出発物質のSF-2370
物質を良く溶解するテトラヒドロフラン及びジオ
キサンが好ましい。ハロゲン化反応は常温、例え
ば20~25℃の条件下で進行するが、反応促進
の目的で、例えば60~80℃に加熱できる。反
応の進行は、例えばシリカゲル薄層クロマトグラ
フィー等の分析法で容易に観察できる。反応液中
よりの新規誘導体(I)の単離は、常用される精製方
法、例えば溶媒抽出、洗じよう、あるいは再結晶
もしくはカラムクロマトグラフィーにより実施さ
れ、結晶性物質として新規なSF-2370ハロゲ
ン化誘導体(I)が得られる。

本発明の新規なSF-2370誘導体(I)について
生理活性を調べたところ、SF-2370物質(III)よ
り増強された抗菌、抗カビ活性を有する、強い血
圧降下作用及び利尿作用があることが認められた。

以下に、本発明化合物の血圧降下作用と利尿作
用を例証する実験例を示す。

Yが水素原子である場合、X及びYが共に塩素原
子である場合、Xが臭素でYが水素原子である場
合、X及びYが共に臭素原子である場合、Xがヨ
ウ素、Yが水素原子である場合、等があり、モノ
ハロゲン化体又はジハロゲン化体でありうる。

さらに第2の本発明の要旨とするところは、前
記の式(III)のSF-2370 物質をハロゲン化するこ
とより成る式(I)のSF-2370物質ハロゲン化誘
導体の製造法にある。

本発明の化合物は(I)原料のSF-2370 物質(III)
に、好ましくは不活性溶媒中で、ハロゲン化剤を
作用させて、ハロゲン化反応を行うことにより製
造でき、目的の式(I)のハロゲン化誘導体は常法で
精製、単離することにより収得される。使用され
るハロゲン化剤の例としては、公知のもの、例え
ば、元素態の塩素、臭素、ヨウ素、スルフリルハ
ライド類、及びN-ハロゲンコハク酸イミド等が
あげられる。これらの内、純品が容易に入手可能
で取り扱いの容易なN-ハロゲンコハク酸イミド
が好適である。使用できる不活性溶媒の例として

実験例1

DOCA/saline高血圧ラットにおける降圧効果。
DOCA/saline高血圧ラットを後記の方法によ
つて作製し、本発明のSF-2370物質ハロゲン
化誘導体(I)の降圧作用を非観血法により検討した。
即ち体重180~200gのSD系ラットの片
腎をエーテル麻酔下に摘出除去したのち、当該ラ
ットを、1%食塩水を飲料水として与えて飼育し
た。飼育期間中、DOCA (deoxycorticosterone acetate)
の4%アラビアゴム懸濁液を週一回、10mg/kg宛
皮下投与した。この様に飼育したラットのう
ち、術後4週間以上経過し、且つ血圧が常に170
mmHg以上となつたラットを選別し、供試動物とし
た。

供試薬としてSF-2370物質誘導体(I)は5%
アラビアゴム水溶液に懸濁して経口投与した。投
与后一定時間後の血圧を以下の方法で測定した。
即ち、被検ラットをあらかじめ37℃で約5分間
保温して、尾の動脈を良く拡張させ、非観血血圧測
定装置(植田製作所製、UM101)を用い、テイ

ル・カフ法により測定した。結果を表1に示す。

表 1

| DOOA/saline高血圧ラットにおける血圧降下作用 | | |
|-----------------------------|------------------|---------------|
| 供試化合物 | 投与量(mg/kg, P.O.) | 最大血圧降下値(mmHg) |
| 本発明化合物2 | 30 | 36** |
| Hydroflumethiazide (比較) | 30 | 15* |

*P<0.05, **P<0.01 投与前値と比較した。

実験例2

自然発症高血圧ラット(SHR)における降圧効果。

日本チャールズ・リバー社より購入したSHRのうち、血圧が170mmHg以上のものを供試動物として採用した。その他は実験例1と同様にしてSF-2370物質誘導体(I)を投与、血圧降下値を測定した。結果を表2に示す。

イクス)により定性的に検討した。結果を表3に示す。

表 3

尿量および尿中Na⁺排泄量

| 供試化合物 | 投与量(mg/kg P.O.) | 尿量(ml) | Na ⁺ 排泄量(ml) |
|----------------------------|-----------------|--------|-------------------------|
| 本発明化合物1 | 10 | 119 | 115 |
| | 30 | 237** | 143* |
| 本発明化合物2 | 10 | 112 | 155* |
| | 30 | 109 | 160* |
| 本発明化合物4 | 30 | 181 | 134 |
| | 30 | 266** | 118 |
| Hydroflumethiazide (比較) | 10 | 123 | 157** |
| | 30 | 155** | 187** |
| 対照(control) | — | 100 | 100 |

*P<0.05, **P<0.01

実験例4

本発明化合物の急性毒性をマウスを用い経口投与によつて試験した。結果を表4に示す。

表 2

SHRにおける血圧降下作用

| 供試化合物 | 投与量(mg/kg, P.O.) | 最大血圧降下値(mmHg) |
|---------|------------------|---------------|
| 本発明化合物1 | 30 | 19* |
| 本発明化合物2 | 30 | 15* |
| 本発明化合物4 | 30 | 25* |
| 本発明化合物5 | 30 | 29* |

*P<0.05 投与前値と比較した。

実験例3

尿量および電解質排泄に対する作用。

一夜絶食したSD系ラット(1群5匹)を用い、供試化合物は5%アラビアゴム液に懸濁し、経口投与した。供試化合物の投与30分後、生理食塩液2.5ml/100gの割合で経口負荷し、個別代謝ケージに入れ、5時間内に排泄された尿を採取した。採取した尿は尿量および尿中のNa⁺量を測定した。尿中Na⁺量は、イオンアナライザーModel 407A(ORION Res.)により測定した。なお尿の一般性状は尿検査用試験紙(マルチステ

表 4

| 供試化合物 | 投与量(mg/kg) | 死亡匹数/投与匹数 |
|---------|------------|-----------|
| 本発明化合物1 | 1000 | 1/5 |
| | 2000 | 4/5 |
| 本発明化合物2 | 1000 | 0/5 |
| | 2000 | 1/5 |

なお、上記の実験例1~4でいう本発明化合物1、本発明化合物2、本発明化合物3、本発明化合物4、本発明化合物5とは、夫々に、後記の実験例1~4で取得されたジプロモ化SF-2370物質、モノプロモ化SF-2370物質、モノヨード化SF-2370物質、ジクロル化SF-2370物質、モノクロル化SF-2370物質を指すものである。

以上の動物実験例から、本発明のSF-2370物質ハロゲン化誘導体(I)は血圧降下作用、また利尿作用をも有することが明らかであり、その作用は、公知薬剤Hydroflumethiazideと同等以上であつた。またマウスでの急性毒性値も低いところ

から医薬としての用途が極めて期待される。

以下に、本発明化合物(I)の製造例を実施例として示す。

実施例1

ジブロモ化SF-2370物質(本発明化合物1)の製造。

SF-2370 物質1.0gをテトラヒドロフラン30mlに溶解し、N-ブロモコハク酸イミド600mgを加えて、20~25℃で7.5時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮し、固型の残留物にメタノール20mlを加え、加熱、攪拌後に冷却し、結晶性物質を濾過してジブロモ化SF-2370 物質を得た。

収量 1.07g、収率 79%、分解点 280℃以上。

Rf値(メルク社製シリカゲルTLO;溶媒系、酢酸エチル):0.64。

¹H-NMRスペクトル(O₂CO₂, ppm): 8.60s, 7.98s, 7.85d, 7.61dd, 7.23d, 7.13d, 6.77dd, 5.63brs, 5.26s, 4.60d, 4.37s, 4.11s, 3.69dd, 3.04d, 2.15s。

モノヨード化SF-2370物質(本発明化合物3)の製造。

SF-2370 物質1.0gをテトラヒドロフラン30mlに溶解し、N-ヨードコハク酸イミド900mgを加え20~25℃で2日間反応させた。反応液を酢酸エチル100ml、水50mlで抽出し酢酸エチル層を分液後、水洗し無水硫酸ナトリウムで乾燥した。酢酸エチル溶液を濃縮して得た固体の残留物をシリカゲル100gを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒系:トルエン-ジオキサン(5:1))で精製した。溶出液を7mlずつ分画し、各分画を薄層クロマトグラフィーで検討し(展開系:酢酸エチル)Rf値を0.57を示す分画を集め、減圧下に濃縮すると結晶性物質が得られた。メタノール5mlで洗い、乾燥すると、モノヨード化SF-2370 物質の240mgを得た。

収率 18.9%、分解点 257~259℃

¹H-NMRスペクトル(O₂CO₂, ppm): 8.80d, 8.04d, 7.91d, 7.56m, 7.46t, 7.43dd, 7.09d, 6.78dd, 5.90brs, 4.53d, 4.42d, 4.10s, 3.84dd, 3.25dd, 2.16s。なお、この¹NMRス

マス・スペクトル(FD): 623, 625, 627(M⁺)

実施例2

モノブロモ化SF-2370物質(本発明化合物2)の製造。

SF-2370 物質1.0gをテトラヒドロフラン30mlに溶解し、N-ブロモコハク酸イミド360mgを加えて20~25℃で7.5時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をメタノール20mlで洗い、濾過して、粗結晶958mgを得た(粗収率82%)。この粗結晶をシリカゲル140gを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒系、トルエン-酢酸エチル(1:1~0:1))で精製しモノブロモ化SF-2370物質の488mgを得た。収率 42%、分解点 275℃。

Rf値(測定条件は実施例1と同じ): 0.54

¹H-NMRスペクトル(O₂CO₂, ppm): 8.59m, 8.05d, 7.90d, 7.57m, 7.46m, 7.23m, 7.09d, 6.75dd, 6.04brs, 4.71brs, 4.50d, 4.37m, 4.10s, 3.78dd, 3.29dd, 2.16s。

マス・スペクトル(FD): 545, 547(M⁺)

実施例3

ベクトル曲線図は添付図面の第1図に示す。

マス・スペクトル(SIMS): 594(M⁺)

実施例4

ジクロル化SF-2370物質(本発明化合物4)及びモノクロル化SF-2370物質(本発明化合物5)の製造。

SF-2370 物質467mgをテトラヒドロフラン15mlに溶解し、N-クロルコハク酸イミド199mgを加え20~25℃で12日間反応させた。反応液を減圧下に濃縮して得た残留物をシリカゲル70gを用いたカラムクロマトグラフィー(溶媒系:トルエン-酢酸エチル(1:1))に付した。溶出液を4mlずつ分画し、各分画を実施例3と同様に薄層クロマトグラフィーで検討した。Rf値0.59を示す物質の分画を集め、減圧下に濃縮したのちメタノール7mlを加え析出した結晶を濾過して、ジクロル化SF-2370 物質167mgを得た。収率31%、分解点298~300℃。

マス・スペクトル(FD): 537(M⁺)。

Rf 値 0.52 を示す物質が溶出された分面を集め減圧下に濃縮したのち、メタノールを加えるとモノクロル化 SP-2370 物質の結晶が析出したので回収した。収量 166 mg (収率 34%)、分解点 293~294℃

マス・スペクトル (PD): 501 (M^+)。

なお、本発明の方法で原料化合物として用いられる SP-2370 物質はそれ自体新規物質であるので、以下にその製造例を参考例として示す。

参考例 1 (SP-2370 物質の製造)

グルコース 2.0%、小麦胚芽 1.0%、ペプトン 0.5%、酵母エキス 0.5%、炭酸カルシウム 0.1% を含有する培地 20 ml (pH 7.0) を 100 ml 容三角フラスコに分注し、120℃、15 分間、滅菌した。これに微生物アクチノマジユラ・エスピー・SP-2370 (微生物菌第 7760 号) を接種し、28℃、7 日間、毎分 220 回転で培養を行った。この培養物 20 ml をグルコース 1.5%、小麦胚芽 1.0%、コーンスナイーブリカー 1.0%、フーマメデア 0.5%、炭酸カルシウム 0.3%

展開溶媒：酢酸エチル) を行い、紫外線 (254 nm) を照射して判別できるスポットとして Rf 値 0.58 を示し、且つサルシナ・ルテア (*Sarcinulutes*) を被験菌とするペーパー・ディスク法による生物検定で抗菌活性を示す分面を集めた。この活性分面を減圧下濃縮乾燥して 216 mg の淡黄色粉末を得た。この粗粉末を酢酸エチルに溶解して分取用シリカゲル薄層クロマトグラフィー (メルク社製キーゼルゲル 60 F 254, 5744, 展開溶媒：酢酸エチル) を行い、活性部分 (Rf 値 0.58) をかきとり、酢酸エチルで抽出した。抽出液を減圧濃縮後、メタノールを加えて一夜放置すると、SP-2370 物質の淡黄色結晶 79 mg が得られた。

参考例 2 (SP-2370 物質の製造)

参考例 1 に記載したと同様にして得られたアクチノマジユラ・エスピー・SP-2370 の種培養物 1 L をそれぞれ前記生産培地 35 L を含む 50 L 容ジャーファーマンター 2 基に接種し、28℃ で 5 日間通気攪拌培養 (通気量毎分 35 L、回転

数毎分 200 回転) を行った。培養終了後、培養物を回収して得られた菌体に 70% アセトン水 25 L を加えて有効成分を抽出する操作を 2 回行い、菌体を分別して抽出液 50 L を得た。この抽出液を減圧下濃縮してアセトンを留去し、得られた濃縮液に酢酸エチル 30 L を加え、15 分間攪拌して有効成分を抽出した。酢酸エチル抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮して淡黄色粗結晶 339 mg を得た。この粗結晶をクロロホルム-メタノール混液から再結晶を 2 回くり返して SP-2370 物質の淡黄色結晶 159 mg を得た。

なお、SP-2370 物質の更に詳しい物性及び製法については、本出願人の出願に係る特願昭 59-210524 号明細書の記載が参照される。

4 図面の簡単な説明

第 1 図は本発明の実施例 3 で得られたモノヨード化 SP-2370 物質の 1H -NMR スペクトル図 (重クロロホルム中、400 MHz: 測定) である。

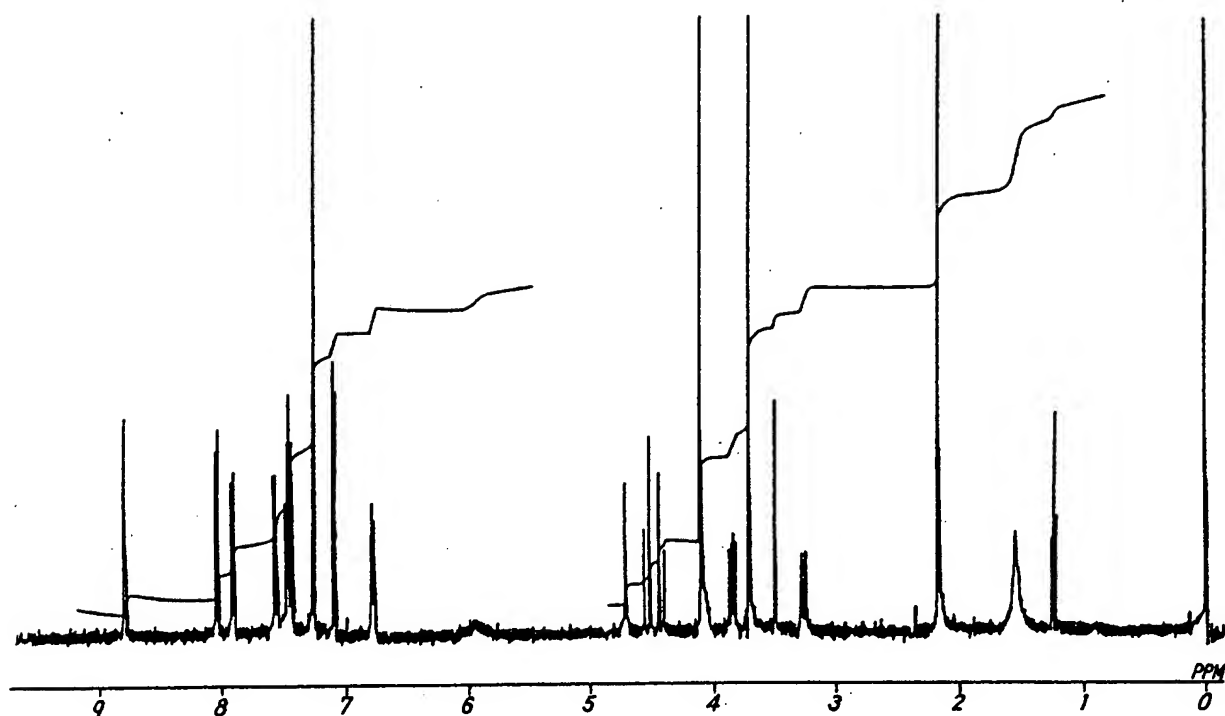
59-210524 号明細書の記載が参照される。

4 図面の簡単な説明

第 1 図は本発明の実施例 3 で得られたモノヨード化 SP-2370 物質の 1H -NMR スペクトル図 (重クロロホルム中、400 MHz: 測定) である。

BEST AVAILABLE COPY

第 1 図



BEST AVAILABLE COPY